

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-214741

(43)Date of publication of application : 28.10.1985

(51)Int.Cl.

A61K 35/78

(21)Application number : 59-067943

(71)Applicant : TOYO YAKUSHIYOKU KOGYO KK
AROE SEIYAKU KK
KOSHIRO CHIYUJI SHOTEN:KK

(22)Date of filing : 05.04.1984

(72)Inventor : HIKINO HIROSHI
HAYASHI TERUAKI

(54) HYPOGLYCEMIC AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: A hypoglycemic agent containing a polysaccharide having blood sugar reducing action of a plant belonging to the family Liliaceae as an active constituent.

CONSTITUTION: A hypoglycemic agent obtained by incorporating a water-soluble component [assuming light yellowish red color with a mixed solution of 2% aqueous solution of phenol with concentrated sulfuric acid and positive to the silver mirror reaction and Fehling's solution (indicating that the component is a polysaccharide); having $\geq 24\text{ angstrom}$; size in aqueous solution; hypoglycemic] of aloe belonging to the family Liliaceae, e.g. Aloe arborescens Mill., Aloe ferox Mill. or Aloe barberae Dyer, as an active constituent. The dose thereof is 10W300mg/ day, preferably 30W100mg/day administered in divided 2W3 portions a day. Examples of the dosage form are powder, tablet including sublingual tablet, emulsion, capsule, etc. The agent can be used as a health food in an amount not to develop remedial effect.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-214741

⑩Int.Cl.¹

A 61 K 35/78

識別記号

ADP

庁内整理番号

7138-4C

⑪公開 昭和60年(1985)10月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑩発明の名称 血糖降下剤

⑪特願 昭59-67943

⑪出願 昭59(1984)4月5日

⑩発明者 増野 宏 仙台市八木山本町2丁目11番地の2

⑩発明者 林輝明 川西市東多田字太井ノ垣内189-11

⑪出願人 東洋薬食工業株式会社 東京都新宿区四谷3丁目1番地 齊藤ビルディング

⑪出願人 アロエ製薬株式会社 静岡市聖一色190番地の2

⑪出願人 株式会社小城忠治商店 大阪市東区道修町3の5

⑩代理人 弁理士 野河 信太郎

明細書

ツラ・ハウ)である特許請求の範囲第1項記載の
血糖降下剤。

3 ユリ科に属するアロエ類がキダチアロエ(アロエ・アルボレセンス・ミラー)又はケーブアロエ(アロエ・ベラ・エル)である特許請求の範囲第2項記載の血糖降下剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は、ユリ科に属する植物のアロエ類が含有する血糖降下作用を有する多糖類を有効成分として含有する血糖降下剤に関する。

ユリ科(Liliaceae)に属するアロエ類の生薬が緩下剤として用いられていることはよく知られているところであるが、その他の薬効については明らかにされていない。

この発明の発明者らはアロエ類の生薬が血糖降下作用を有することを見出しさらに研究を進めた結果、ユリ科に属するアロエ類の水可溶性成分で透析によつて24オンクストローム以下の大きさのものを除去した血糖降下作用を有する多糖類を得、

BEST AVAILABLE COPY

この発明に到達したのである。

得られた多糖類の特性は、原料のアロエ類の種類によつて若干異なるが、いずれも下記のような特異な性質を有する。

- (I) 水可溶性
- (II) 血糖降下性
- (III) 2% フエノール水溶液と硫酸との混液で淡黄赤色を呈しつつ銀鏡反応とフエーリング試液に陽性（多糖類であることを示す）
- (IV) 水溶液中で24オンクストロームを超える大きさを有する。

かくしてこの発明は、ユリ科に属するアロエ類の水可溶性成分で血糖降下作用を有することによつて特徴づけられる多糖類を有効成分として含有することを特徴とする血糖降下剤を提供するものである。

この発明の多糖類を含有するユリ科のアロエ類としては次のようなものが挙げられる。

キダチアロエ（アロエ・アルボレセンス・ミラー：Aloe arborescens Mill.）、ケープアロエ類

特開昭60-214741(2)

（アロエ・フェロックス・ミラー：Aloe ferox Mill.、アロエ・ベラ・エル：Aloe vera L.、アロエ・アフリカーナ・ミラー：Aloe africana Mill.）、ナタルアロエ類（アロエ・バルベラ・ダイバー：Aloe barberrae Dyer、アロエ・ソコトリナ・ラム：Aloe socotrana Lam.）、サンジバー・アロエ（アロエ・ペリイ・ベーカー：Aloe perryi Baker）、キュラソアロエ（アロエ・バルバデンシス・ミラー：Aloe barbadensis Miller）、ジャフアラバッドアロエ類（アロエ・ベラ・エル・バル・シネンシス・ハウ：Aloe vera L. chinensis Haw.、アロエ・ストリアツラ・ハウ：Aloe striatula Haw.）などが挙げられ、このうちアロエ・アルボレセンス・ミラーは最近栽培されており入手しやすい原料である。

この発明のアロエの有効成分の原料としては、上記植物の全草もしくは全体の生もしくは乾燥物が用いられる。

そして有効成分は次のようにして得られる。

まず上記原料を脱脂しないまま又は通常の脂

溶性溶媒を用いて脱脂後、水又は水性有機溶媒で抽出される。（生原料の1.5～4倍量相当）抽出は水で十分行えるが、抽出液の腐敗を防止しました抽出を促進するために水性有機溶媒を用いてよい。また両方で抽出してもよい。水性有機溶媒の有機溶媒としてはメタノール、エタノールなどの低級アルコールが用いられ、原料の種類などによつて50%以下、好ましくは30%以下の有機溶媒含有のものが用いられる。またこの抽出は加温することによつて促進され、原料は破碎もしくは粉碎するのが好ましい。

得られた抽出液そのまま、これを減圧下濃縮した濃縮液、又は該抽出液や濃縮液に低級アルコールを添加して血糖降下性物質を沈殿させこれを伊別しエタノールで洗浄して得た沈殿物を水もしくは水性有機溶媒に溶解した溶液をそれぞれ内液として、24オンクストローム以下の大きさの物質を除去するセルロース透析膜〔ビスキング社製の36/32型〕によつて、水を外液として用い（内液の4～6倍量）、2～3日間にわたつて（1

日に1回程度水をとりかえる）透析される。また上記抽出液を減圧下乾固して得たエキスを水に溶解し不溶物を除去した溶液を透析に付してもよい。

上記のようにして得られた透析内液を減圧下乾燥して褐色粉末のこの発明の有効成分が得られる。

上記のようにして得られた多糖類は後記のようになされた血糖降下作用を有しつつ副作用がほとんど認められないことが判明したのである。

この発明の血糖降下剤の投与量は病状に応じて異なるが成人に対する内服の場合、上記有効成分として1日当たり10～300mg、好ましくは30～100mgを2～3回に分けて投与することによつて効力を発揮することができる。

この発明による血糖降下剤は上記多糖類の単体又はその混合物と、固体もしくは液体の賦形剤とからなるものである。そして投与法ならびに投与の剤型としては、通常、散剤、舌下錠を含む錠剤、乳剤、カプセル剤、薬剤、顆粒剤、液剤（流エキス剤、シロップ剤などを含む）などの内服の形がある。また注射剤の形であつてもよい。ここに使

用される固体または液体の賦形剤としては、当該分野で公知のものが使用される。ただ前述したような1回の投与量に必要なこの発明の化合物を含むように製剤化するのが望ましい。

いくつかの具体例を挙げると散剤、その他の内服用粉末剤における賦形剤としては、乳糖、澱粉、デキストリン、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、合成および天然ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、乾燥酵母などが挙げられる。

この他通常の賦形剤を添加して作製した経皮吸収剤もこの発明に含まれる。

この発明の多糖類は医療的な治療効果を現さない量で健康維持のための量で健康食品として用いることができる。その剤形としては液剤、カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、茶剤などが好適である。

次に実施例と動物実験によつてこの発明を説明する。

実施例

ケープアロエ類のアロエベラ（ユリ科・アロエ・ベラ・エル）の生のもの2kgを若干風乾して破碎し、約5Lの水：メタノール（1:1）混合液に常温で一夜浸漬して抽出する。この抽出を2回行つた後、同様にして水で3回抽出する。抽出液を沪過して合し、減圧下滤媒を留去し約2Lまで濃縮する（発泡する場合n-ブタノールを少量加えて消泡する）。得られた濃縮液を沪過して不溶物を除去する。この沪液をピスキング社製の36/32型セルロース透析膜中に入れ、約10Lの水を外液として3昼夜透析を行う（1日に少なくとも1回外液を取り換える）。得られた透析内液を減圧下滤媒を留去し、デシケータ中で一夜乾燥後褐色粉末（4.9g）を得た。この生成物は下記の物性を有する多糖類であり、後記のような血糖降下作用を有する。

1) 赤外吸収スペクトル（KBr法）

$$\nu_{\text{max}} : 3370, 1730, 1600, \\ 1235 \text{ 及び } 1040 \text{ cm}^{-1}$$

II) 紫外線吸収

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 275 \text{ nm} \quad E_{1\text{cm}}^{0.05\%} = 12$$

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} = 295 \text{ nm} \quad E_{1\text{cm}}^{0.05\%} = 12$$

III) 核磁気共鳴スペクトル（90MHz, D₂O）

5.12(s)、5.03~4.64(m)、4.59(s)、
4.43(s)、4.13(s)、3.49(s)、2.05(s)、
1.88(s)、1.49(s)及び1.27(d, j=7)

IV) pH

100mgを蒸留水10mLに溶解した時のpHは4.75である。

V) 分解温度

240°C

VI) 溶解性

水に可溶、ベンゼン、エーテル、クロロホルム、アルコール及びアセトンに不溶。

VII) 呈色反応

2滴エタノール水溶液・濃硫酸混液で淡黄赤色を呈し、銀鏡反応及びフエーリング試液に陽性

上記と同様にしてキダチアロエ（ユリ科・アロエ・アルボレセンス・ミラー）から褐色粉末を得た。この生成物も下記物性を有する多糖類であり、後記のような血糖降下作用を有する。

1) 赤外吸収スペクトル（KBr法）

$$\nu_{\text{max}} : 3300, 1590, 1410, \\ 1240, 1050 \text{ 及び } 600 \text{ (ブロード) cm}^{-1}$$

II) 紫外線吸収

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} : 275 \text{ nm} \quad E_{1\text{cm}}^{0.01\%} = 50$$

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} : 305 \text{ nm} \quad E_{1\text{cm}}^{0.01\%} = 50$$

III) 核磁気共鳴スペクトル（90MHz, D₂O）

5.25(s)、5.21~4.35(m)、4.21(s)、
3.92~3.45(m)、2.39(s)、2.07(s)、
1.85(s)、1.50(s)、1.25(s)

IV) pH

100mgを蒸留水10mLに溶解したときのpHは4.95である。

V) 分解温度

BEST AVAILABLE COPY

240°C

vi) 溶解性

水に可溶、ベンゼン、エーテル、クロロホルム、アルコール及びアセトンに不溶。

vii) 呈色反応

2%フェノール水溶液・濃硫酸混液で淡黄赤色を呈し銀鏡反応及びフェーリング試液に陽性。

薬理効果試験

マウス (Std. ddY 系 体重 25~30g) の 5 匹からなる群をつくり、各マウスの腹腔静脈からヘマトクリット管を用いて採血し、直ちに 12000 rpm で 5 分間遠心分離して血漿を得る。この血漿中のグルコース量をグルコースアナライザー (ヤトロン M-7000, ヤトロン社製) を用いて測定し未投与時 (0 hr) の血糖値とする。この 0 hr の採血後直ちに生理食塩水に溶解した検体を腹腔内に投与する。

検体投与後 7 hr 及び 24 hr 後に採血を行い、血漿中のグルコース量を測定し、0 hr の血糖値を 100

特開昭60-214741(4)

とした時の相対値を求め、相対血糖値とし、第 1 表に示した。結果は平均値±標準誤差で表し有意差は一次元分散分析により求めた。

第 1 表

検 体	投与量 (mg/kg)	相対血糖値		
		0 hr	7 hr	24 hr
対 照	0	100	115±6.8	110±7.3
上記アロエ・ペラ 含有多糖類	100	100	66±4.9	87±8.5
上記キダチフロエ 含有多糖類	100	100	54±2.8	74±1.8

註 ** : P < 0.01 , *** : P < 0.001

上記の結果からアロエ類の多糖類がすぐれた血糖降下作用を有することは明らかである。

代理人 弁理士 野河 信太郎



THIS PAGE BLANK (USPTO)